

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-099604  
(43)Date of publication of application : 02.04.2004

---

(51)Int.CI. A61K 31/7048  
A61P 9/00  
A61P 9/04  
A61P 9/10  
C07H 17/08

---

(21)Application number : 2003-293496 (71)Applicant : EISAI CO LTD  
(22)Date of filing : 14.08.2003 (72)Inventor : NOIDE KOICHI  
ASANUMA HIROSHI  
HORI SHOJI

---

(30)Priority  
Priority number : 2002240377 Priority date : 21.08.2002 Priority country : JP

---

**(54) REMEDY FOR HEART DISEASE WITH MACROLIDE COMPOUND**

**(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a new use of a 14-membered ring macrolide compound.  
**SOLUTION:** A remedy for heart disease which contains the 14-membered ring macrolide compound or its pharmaceutically acceptable acid addition salt as an active ingredient and a method for shrinking a focus of the heart disease which includes a process for administering the 14-membered ring macrolide compound or the pharmaceutically acceptable acid addition salt in an effective amount are disclosed in the specification, respectively. A new use of the macrolide compound for treating the heart disease (such as cardiac infarction) is disclosed, wherein erythromycin and roxithromycin especially represent the macrolide compound.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

JPO and NCIPPI are not responsible for any  
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

#### [Field of the Invention]

#### [0001]

This invention relates to the heart disease therapy agent which makes 14 membered-ring macrolide compound an active principle, and relates to a detail more at the heart disease therapy agent which makes an active principle an erythromycin derivative or a ROKISURO mycin derivative.

#### [Background of the Invention]

#### [0002]

the infectious disease of versatility [ compound / which is represented by an erythromycin, ROKISURO mycin, etc. / 14 membered-ring macrolide ] for many years — setting (for example, infectious disease by the gram positive, a certain kind of gram negative, or the mycoplasma) — the powerful antimicrobial activity — clinical tuck length — it has been used widely.

#### [0003]

It continued till recent years and it was shown that said macrolide compound fluctuates a certain specific immune system factor in the animal inside of the body prescribed for the patient. Especially, in the production depressant action to interleukin 5 (IL-5), attention is attracted from relation with allergic inflammation (for example, nonpatent literature 1 and patent reference 1 reference).

#### [0004]

On the other hand, it is shown that it is effective also in the chronic fecundity disease of the cystic fibrosis, and said macrolide compound is accepted as drugs in recent years.

[Nonpatent literature 1] The collection of the 5th Japanese Society of Allergology

spring clinical convention summaries, 424 pages, 1993

[Patent reference 1] JP,8-104638,A

[Description of the Invention]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

[0005]

Thus, it is known that a macrolide compound shows various activity.

So, it is in offering the new application of 14 membered-ring macrolide compound in the basis of this background, and this invention.

[Means for Solving the Problem]

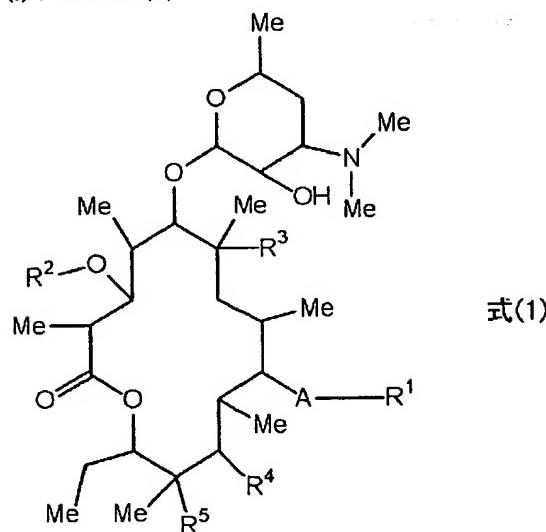
[0006]

this invention persons came to complete a header and this invention for powerful myocardial infarction depressant action being in the compound expressed with the formula which mentions an erythromycin, an erythromycin derivative, ROKISURO mycin, or a ROKISURO mycin derivative later to a surprising thing as a result of having repeated research wholeheartedly for years in 14 membered-ring macrolide compound [ contain ].

Namely, this invention,

[0007]

(I) Formula (1)



(A being single bond or a double bond among a formula.)

R1 is expressed with a  $-\text{NH}-\text{O}-(\text{CH}_2)n-\text{O}-(\text{CH}_2)n-$ lower alkoxy group or

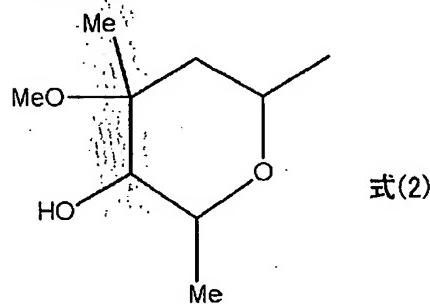
$-O-C(O)-(CH_2)_n-R_6$ ,

$n$  expresses 1-4,

$R_6$  shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group",  
 $R_2$  is a radical expressed with a formula (2),

[0008]

[Formula 1]



Or it is the radical shown by  $-C(O)-(CH_2)_n-R_7$ ,

$R_7$  shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group".

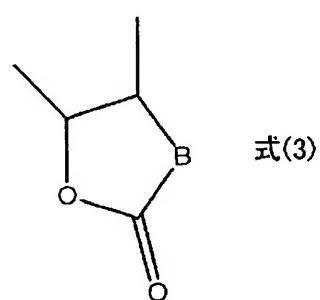
$R_3$  shows a hide ROKISHI radical or a methoxy group,

The ring which  $R_4$  and  $R_5$  show a hide ROKISHI radical or the amino group independently respectively, or  $R_4$  and  $R_5$  become together, and they form five membered-rings, or is shown by the formula (3) is formed,

Here, a formula (3) is.

[0009]

[Formula 2]



(— the heart disease therapy agent to which the inside B of a formula makes into an active principle the acid addition salt permitted on 14 membered-ring macrolide compound expressed with example) in an oxygen atom or the amino group, or its physic,

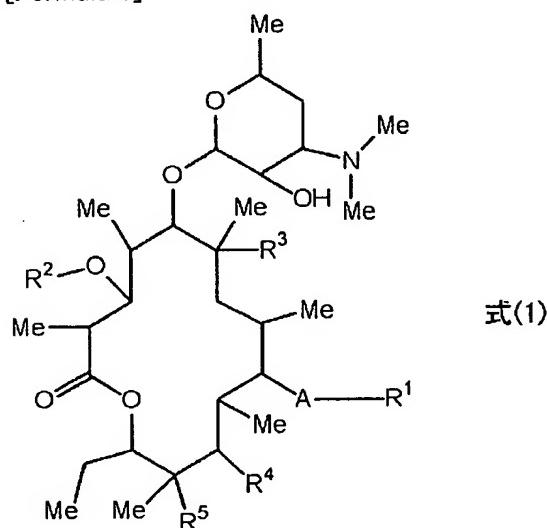
(II) Heart disease therapy agent of the aforementioned (I) publication said whose 14 membered-ring macrolide compound is an erythromycin, an erythromycin derivative, roxithromycin, or a roxithromycin derivative,

(III) Heart disease therapy agent of the above (I) or the (II) publication whose heart disease is myocardial infarction, acute cardiac insufficiency, or coronary insufficiency,

(IV) Formula (1)

[0010]

[Formula 3]



(A being single bond or a double bond among a formula.)

R1 is expressed with a  $-\text{NH}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ lower alkoxy group or  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_6$ ,

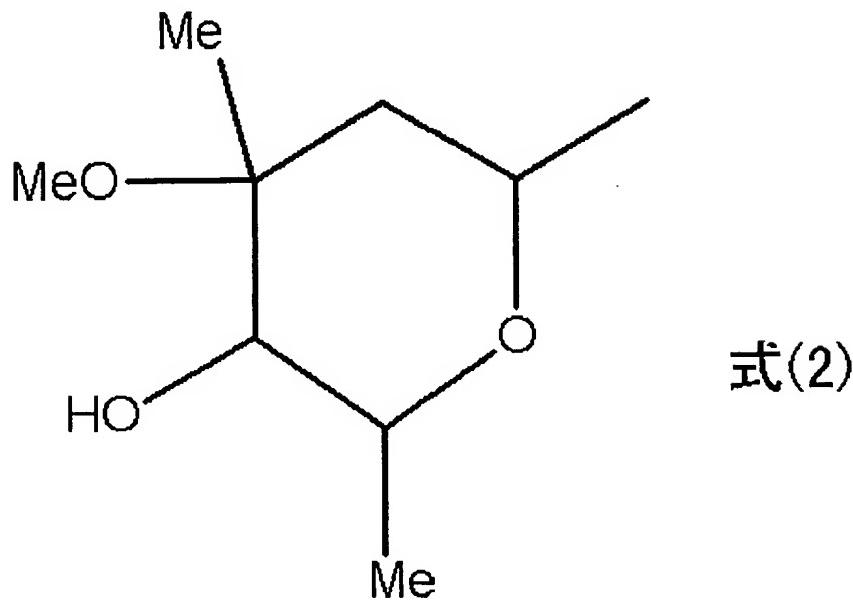
n expresses 1-4,

R6 shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group",

R2 is a radical expressed with a formula (2),

[0011]

[Formula 4]



Or it is the radical shown by  $-C(O)-(CH_2)_n-R_7$ ,

$R_7$  shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group",

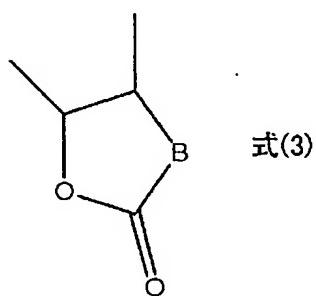
$R_3$  shows a hide ROKISHI radical or a methoxy group,

The ring which  $R_4$  and  $R_5$  show a hide ROKISHI radical or the amino group independently respectively, or  $R_4$  and  $R_5$  become together, and they form five membered-rings, or is shown by the formula (3) is formed,

Here, a formula (3) is.

[0012]

[Formula 5]



(— the contraction approach of the heart disease focus that the inside B of a formula includes the process which prescribes for the patient the effective dose of the acid addition salt permitted on 14 membered-ring macrolide compound expressed with example) in an oxygen atom or the amino group, or its physic,

[0013]

(V) The contraction approach of the aforementioned (IV) publication that said 14 membered-ring macrolide compound is an erythromycin, an erythromycin derivative, roxithromycin, or a roxithromycin derivative,

[0014]

(VI) A heart disease offers the contraction approach of the above (IV) or the (V) publication which is myocardial infarction, acute cardiac insufficiency, or coronary insufficiency.

[0015]

In addition, the vocabulary "low-grade" used on these specifications means that it is the thing of carbon numbers 1-6.

With the vocabulary "a halogen atom" used on these specifications, a fluorine, chlorine, a bromine, and an iodine atom are included.

[Effect of the Invention]

[0016]

According to this invention, the contraction approach of the heart disease focus including the heart disease therapy agent which makes it a header for myocardial infarction depressant action to be in a macrolide compound, and makes a macrolide compound an active principle, and the process which prescribes a macrolide compound for the patient can be offered.

[Best Mode of Carrying Out the Invention]

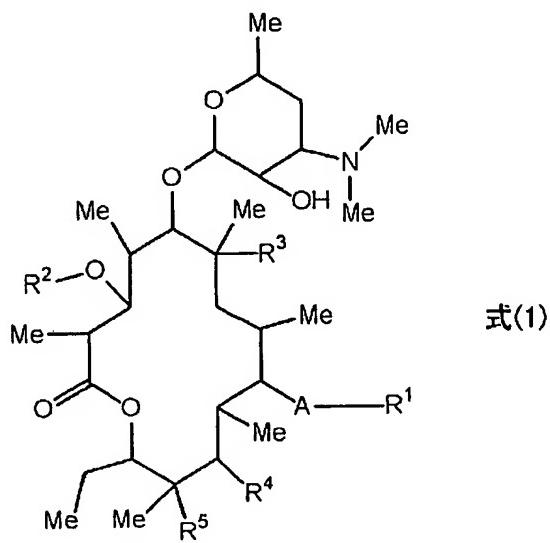
[0017]

Hereafter, although this invention is explained to a detail, the technical range of this invention is not limited to these.

The compound used for this invention is an acid addition salt permitted on the macrolide compound shown by the following formulas (I), or its physic, and is useful to myocardial infarction especially.

[0018]

[Formula 6]



式(1)

(A being single bond or a double bond among a formula.)

R1 is expressed with a  $-\text{NH}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ lower alkoxy group or  
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_6$ ,

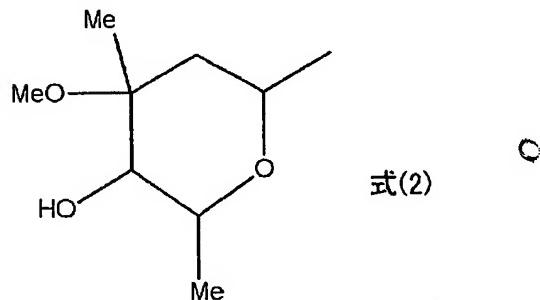
n expresses 1-4,

R6 shows a phenyl group or the phenyl group permuted by "1-3 of the arbitration chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group",

R2 is a radical expressed with a formula (2),

[0019]

[Formula 7]



式(2)

Or it is the radical shown by  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ ,

R7 shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of

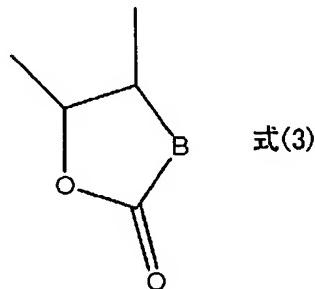
arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group”, R3 shows a hide ROKISHI radical or a methoxy group,

The ring which R4 and R5 show a hide ROKISHI radical or the amino group independently respectively, or R4 and R5 become together, and they form five membered-rings, or is shown by the formula (3) is formed,

Here, a formula (3) is.

[0020]

[Formula 8]



It is come out and expressed.

[0021]

As a macrolide compound especially used for this invention, an erythromycin, an erythromycin derivative, roxithromycin, or a roxithromycin derivative can be mentioned.

[0022]

Here, erythromycin succinate, an erythromycin assistant rate, the erythromycin estolate, etc. are mentioned to an “erythromycin derivative.” Moreover, roxithromycin RINOREITO, roxithromycin sulfo methoxazole, etc. are mentioned to a “roxithromycin derivative.”

[0023]

According to a well-known approach, the manufacture approach of the compound used for this invention chooses suitably a reaction raw material, a reaction reagent, a reaction condition, etc., and can manufacture them easily. (The above-mentioned compound is put on the market by Sigma as JP,62-37639,B, US2653899, and a reagent)

[0024]

With the acid addition salt permitted on the physic in this invention For example,

acetate, propionate, formate, a trifluoroacetic acid salt, a maleate, A tartrate, citrate, a stearate, succinate, ethyl succinate, A salt lactobionate, gluconate, glucoheptonate, a benzoate, A methansulfonic acid salt, an ethane-sulfonic-acid salt, a 2-hydroxy ethane-sulfonic-acid salt, A benzenesulfonic acid salt, a Para toluenesulfonic acid salt, a lauryl sulfate, Malate, an aspartic-acid salt, glutamate, adipate, cystine acid chloride, A hydrochloride, the hydrobromate, phosphate, a sulfate, a hydroiodic-acid salt, a nicotinic-acid salt, an oxalate, a picrate, a thiocyanate, an undecanoic acid salt, an acrylic-acid polymer salt, a carboxyvinyl polymer salt, etc. can be mentioned.

[0025]

In addition, one pair or a stereoisomer beyond it whose macrolide compound used for this invention is exists. [ like the optics by the conformer, the asymmetrical carbon, or the double bond beyond one or it and a geometrical isomer ] Such a conformer and various kinds of isomers are also contained in the range of this invention.

[0026]

Taking orally or a parenteral target can be medicated with the compound concerning this invention. The administration dosage forms are a tablet, a capsule, a granule, powder, powder material, the trochiscus, an ointment, cream pharmaceuticals, an emulsion, suspension, suppositories, injections, etc., and all can manufacture them with the pharmaceutical preparation technique (for example, the approach of specifying to the 13th amendment Japanese pharmacopoeia) of common use. These administration dosage forms can be suitably chosen according to a patient's symptom, age, and the purpose of a therapy. In manufacture of the pharmaceutical preparation of various dosage forms, excipients (for example, crystalline cellulose, starch, a lactose, a mannitol, etc.) in ordinary use, a binder, lubricant (for example, hydroxypropylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, etc.) (for example, magnesium stearate, talc, etc.), and disintegrator (for example, carboxymethyl-cellulose calcium etc.) can be used.

[0027]

The dose of the compound concerning this invention is 50–2000mg in the case where an adult is treated, and can prescribe this for the patient in 2 – 3 steps per day. This dose can be made to fluctuate suitably according to a patient's age, weight, and symptom.

[0028]

Although an example and the example of a comparison are shown in order to show the advantageous effectiveness of the compound concerning this invention below, and, in any cases, this invention is not restricted by the following examples. [ these ]

[ instantiation ]

[Example]

[0029]

The thoracotomy operation was performed to the bottom of anesthesia of a beagle adult dog, and ten quotas which become the ischemia were medicated with roxithromycin (10mg/(kg)) into the vein.

Although the infarction blow hole was made to form in a myocardium by making the administration back LAD (it being a left-anterior-descendence artery by the abbreviation for LAD:Left Anterior Descending coronary artery) blockade completely over for 90 minutes, after making this lock out treatment maintain for 60 minutes, reperfusion of the blood flow was carried out and the magnitude of the critical region of myocardial infarction was measured by Evans Blue dyeing after that.

Furthermore, the magnitude of the focus which is myocardial infarction was measured by TTC dyeing (one groups [ seven ]). Moreover, endocardium comes blood volume was measured by the microsphere method after [ of an after / ischemia actuation ] 80 minutes. As a control group, it administered intravenously using the solvent in which drugs were dissolved (one groups [ seven ]).

As a result, although change was not accepted in systemic blood pressure and a heart rate by roxithromycin administration, the magnitude of a myocardial infarction blow hole was reduced clearly (41\*\*4% of A group 23\*\*6%;B groups). The difference was not accepted in the endocardium comes blood volume in an infarction critical region and the ischemia by 2 between groups.

Consequently, it became clear that a clear myocardium protective action was found out by intravenous administration of roxithromycin in a myocardial infarction blow-hole formation model ischemic [ acute ].

---

[Translation done.]

---

## CLAIMS

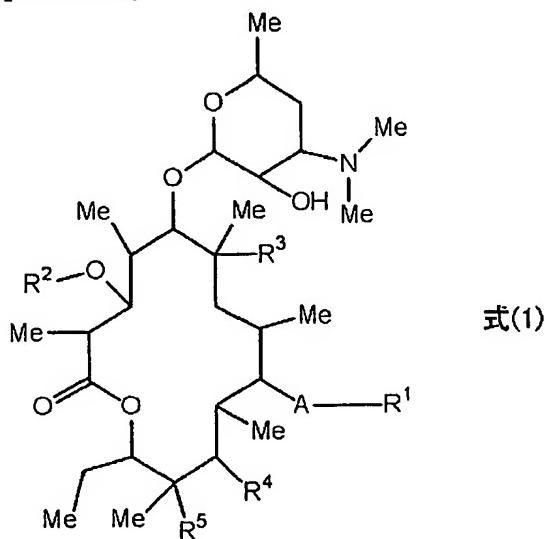
---

[Claim(s)]

[Claim 1]

Formula (1)

[Formula 1]



(A being single bond or a double bond among a formula.)

R1 is expressed with a  $-\text{NH}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ lower alkoxy group or

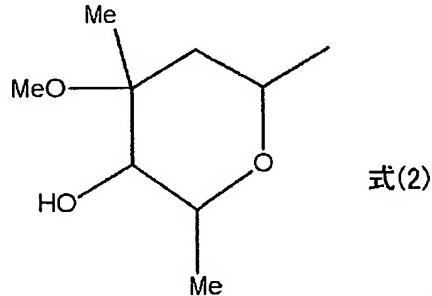
$-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_6$ ,

n expresses 1-4,

R6 shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group",

R2 is a radical expressed with a formula (2),

[Formula 2]

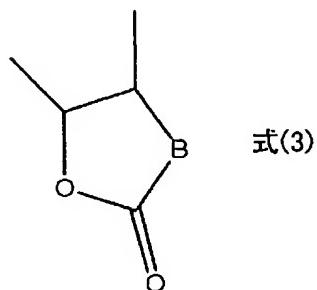


Or it is the radical shown by  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ ,

R7 shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of

arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group", R3 shows a hide ROKISHI radical or a methoxy group, The ring which R4 and R5 show a hide ROKISHI radical or the amino group independently respectively, or R4 and R5 become together, and they form five membered-rings, or is shown by the formula (3) is formed, Here, a formula (3) is.

[Formula 3]



(-- the heart disease therapy agent to which the inside B of a formula makes into an active principle the acid addition salt permitted on 14 membered-ring macrolide compound expressed with example) in an oxygen atom or the amino group, or its physic.

[Claim 2]

The heart disease therapy agent according to claim 1 said whose 14 membered-ring macrolide compound is an erythromycin, an erythromycin derivative, roxithromycin, or a roxithromycin derivative.

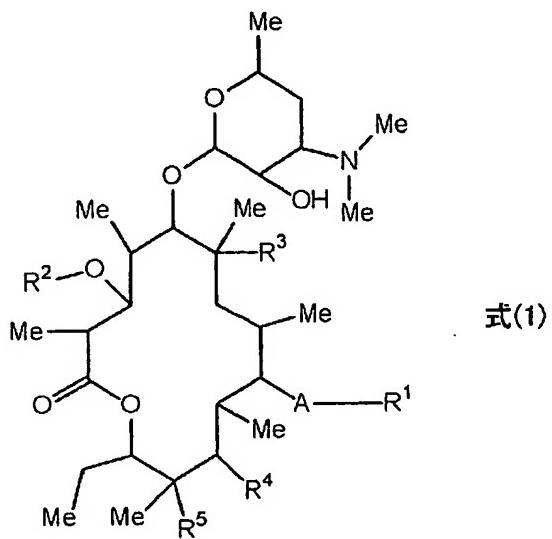
[Claim 3]

The heart disease therapy agent according to claim 1 or 2 whose heart disease is myocardial infarction, acute cardiac insufficiency, or coronary insufficiency.

[Claim 4]

Formula (1)

[Formula 4]



式(1)

(A being single bond or a double bond among a formula.)

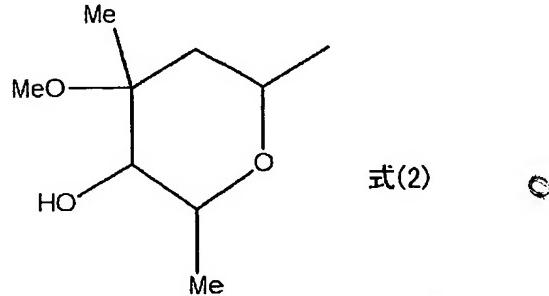
R<sup>1</sup> is expressed with a -NH-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-lower alkoxy group or -O-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>6</sup>,

n expresses 1-4,

R<sup>6</sup> shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group".

R<sup>2</sup> is a radical expressed with a formula (2),

[Formula 5]



式(2)

Or it is the radical shown by -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup>,

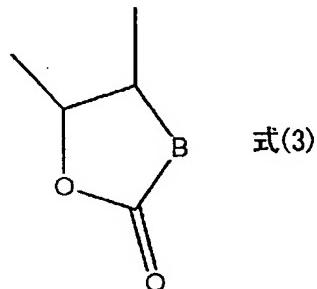
R<sup>7</sup> shows the phenyl group permuted by the phenyl group or "1-3 radicals of arbitration which are chosen from a halogen atom, a nitro group, and a phenyl group".

R3 shows a hide ROKISHI radical or a methoxy group,

The ring which R4 and R5 show a hide ROKISHI radical or the amino group independently respectively, or R4 and R5 become together, and they form five membered-rings, or is shown by the formula (3) is formed,

Here, a formula (3) is.

[Formula 6]



式(3)

(— the contraction approach of the heart disease focus that the inside B of a formula includes the process which prescribes for the patient the effective dose of the acid addition salt permitted on 14 membered-ring macrolide compound expressed with example) in an oxygen atom or the amino group, or its physic.

[Claim 5]

The contraction approach according to claim 4 that said 14 membered-ring macrolide compound is an erythromycin, an erythromycin derivative, roxithromycin, or a roxithromycin derivative.

[Claim 6]

The contraction approach according to claim 4 or 5 that a heart disease is myocardial infarction, acute cardiac insufficiency, or coronary insufficiency.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-99604

(P2004-99604A)

(43) 公開日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
**A61K 31/7048**  
**A61P 9/00**  
**A61P 9/04**  
**A61P 9/10**  
**C07H 17/08**

F 1  
**A61K 31/7048**  
**A61P 9/00**  
**A61P 9/04**  
**A61P 9/10**  
**C07H 17/08**

テーマコード(参考)  
**4C057**  
**4C086**

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2003-293496 (P2003-293496)  
(22) 出願日 平成15年8月14日 (2003.8.14)  
(31) 優先権主張番号 特願2002-240377 (P2002-240377)  
(32) 優先日 平成14年8月21日 (2002.8.21)  
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000000217  
エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4丁目6番10号  
(72) 発明者 野出 幸一  
兵庫県宝塚市充布2-13-8  
浅沼 博司  
大阪府吹田市春日4-7-1-1308  
(72) 発明者 堀 正二  
兵庫県西宮市甲子園目神山町22-41  
Fターム(参考) 4C057 BB02 CC01 CC03 DD01 KK12  
KK13  
4C086 AA01 AA02 EA13 MA01 MA04  
MA22 MA23 MA28 MA31 MA35  
MA37 MA41 MA43 MA52 MA55  
MA66 NA14 ZA36

(54) 【発明の名称】マクロライド化合物による心疾患治療剤

## (57) 【要約】

【課題】 14員環マクロライド化合物の新たな用途を提供することである。

【解決手段】 14員環マクロライド化合物またはその医薬上許容される酸付加塩を有効成分とする心疾患治療剤と、14員環マクロライド化合物またはその医薬上許容される酸付加塩を有効量投与する工程を含む、心疾患病巣の縮小方法を開示する。特にエリスロマイシンおよびロキシロマイシンを代表とするマクロライド化合物の、心疾患(心筋梗塞等)に対する新たな治療用途を開示する。

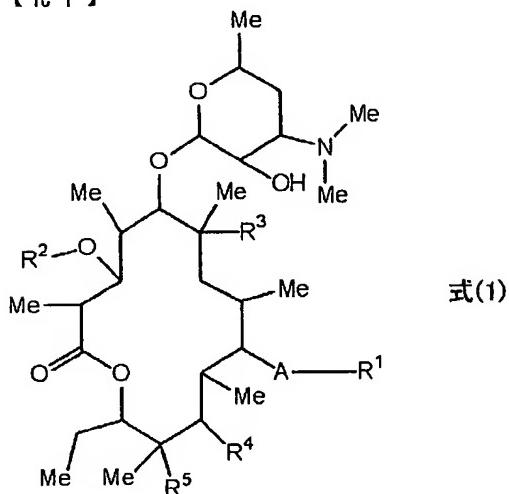
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(1)

## 【化1】



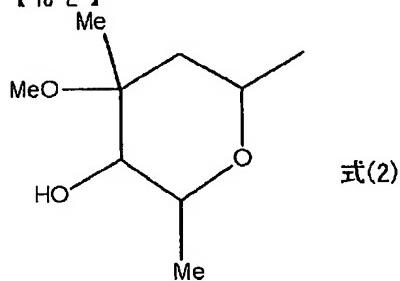
10

20

(式中、Aは単結合または二重結合であり、

 $R^1$ は $-NH-O-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$ 低級アルコキシ基、または $-O-C(O)-(CH_2)_n-R^6$ で表され、  
 $n$ は1~4を表し、 $R^6$ はフェニル基、または「八口ケン原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれる任意の1~3個の基」で置換されたフェニル基を示し、  
 $R^2$ は式(2)で表される基、

## 【化2】



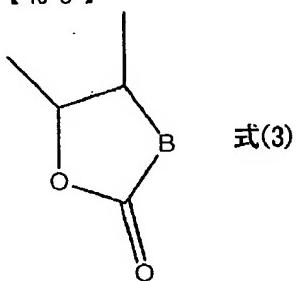
30

または $-C(O)-(CH_2)_n-R^7$ で示される基であり、 $R^7$ はフェニル基、または「八口ケン原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれる任意の1~3個の基」で置換されたフェニル基を示し、 $R^3$ はハイドロキシ基またはメトキシ基を示し、 $R^4$ と $R^5$ は、各々独立にハイドロキシ基若しくはアミノ基を示し、または $R^4$ と $R^5$ が一緒にになって5員環を形成し、または式(3)で示される環を形成し）、

ここで、式(3)は

40

【化3】



式(3)

10

(式中 B は酸素原子若しくはアミノ基を示し) で表される、14員環マクロライド化合物またはその医薬上許容される酸付加塩を有効成分とする、心疾患治療剤。

【請求項2】

前記14員環マクロライド化合物が、エリスロマイシン若しくはエリスロマイシン誘導体、またはロキシスロマイシン若しくはロキシスロマイシン誘導体である、請求項1記載の心疾患治療剤。

【請求項3】

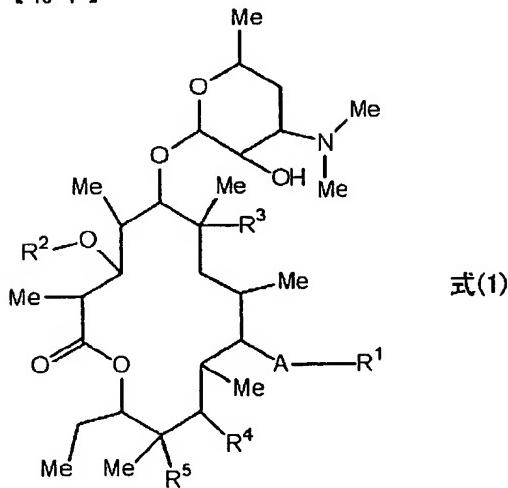
心疾患が、心筋梗塞、急性心不全、または冠状動脈不全である、請求項1又は2記載の心疾患治療剤。

20

【請求項4】

式(1)

【化4】



30

(式中、A は単結合または二重結合であり、

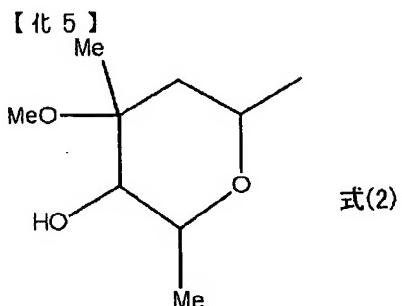
40

R<sup>1</sup> は -NH-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ基、または -O-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup> で表され、

n は 1 ~ 4 を表し、

R<sup>8</sup> はフェニル基、または「八口ケン原子、二トロ基およびフェニル基から選ばれる任意の 1 ~ 3 個の基」で置換されたフェニル基を示し、

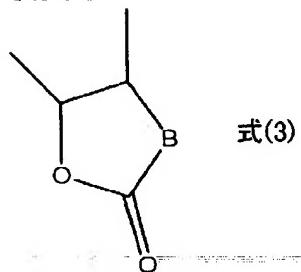
R<sup>2</sup> は式(2)で表される基、



10

または $-C(O)-(CH_2)_n-R^7$ で示される基であり、  
 $R^7$ はフェニル基、または「八員環原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれた任意の1~3個の基」で置換されたフェニル基を示し、  
 $R^3$ はハイドロキシ基またはメトキシ基を示し、  
 $R^4$ と $R^5$ は、各々独立にハイドロキシ基若しくはアミノ基を示し、または $R^4$ と $R^5$ が一緒にになって5員環を形成し、または式(3)で示される環を形成し）、  
ここで、式(3)は

【化6】



20

(式中Bは酸素原子若しくはアミノ基を示し)で表される、14員環マクロライド化合物  
またはその医薬上許容される酸付加塩の有効量を投与する工程を含む、心疾患病巣の縮小方法。

30

## 【請求項5】

前記14員環マクロライド化合物が、エリスロマイシン若しくはエリスロマイシン誘導体、またはロキシスロマイシン若しくはロキシスロマイシン誘導体である、請求項4記載の縮小方法。

## 【請求項6】

心疾患が、心筋梗塞、急性心不全、または冠状動脈不全である、請求項4又は5記載の縮小方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、14員環マクロライド化合物を有効成分とする心疾患治療剤に係り、より詳細には、エリスロマイシン誘導体又はロキシスロマイシン誘導体を有効成分とする心疾患治療剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

エリスロマイシン及びロキシスロマイシン等に代表される14員環マクロライド化合物は、

50

古くから種々の感染症において（たとえば、グラム陽性菌、ある種のグラム陰性菌、あるいはマイコアラズマ等による感染症）、その強力な抗菌活性によって臨床上幅広く用いられてきている。

## 【0003】

近年に至り、前記マクロライド化合物が、投与された動物体内において、ある特定の免疫系因子を変動させることが示された。殊に、インターロイキン5（IL-5）に対する産生抑制作用においては、アレルギー性炎症との関連から注目を集めている（たとえば、非特許文献1や特許文献1参照）。

## 【0004】

一方で、前記マクロライド化合物は囊胞性線維症といった慢性増殖性疾患にも有効であることが示され、近年、医薬品として認められている。10

【非特許文献1】第5回日本アレルギー学会春季臨床大会要旨集、424頁、1993年

【特許文献1】特開平8-104638号

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

このように、マクロライド化合物は種々の活性を示すことが知られている。  
そこで、かかる背景のもと、本発明では、14員環マクロライド化合物の新たな用途を提供することにある。

【課題を解決するための手段】20

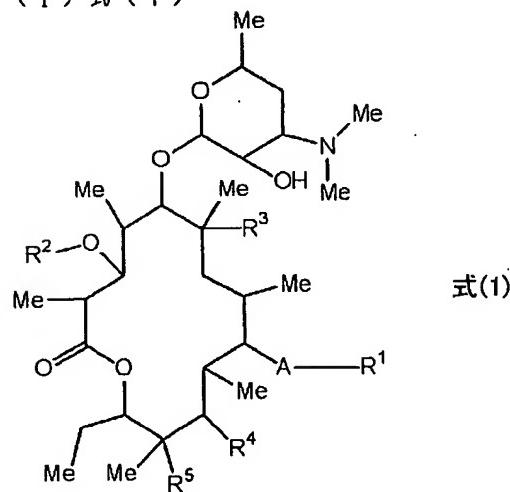
## 【0006】

本発明者らは、エリスロマイシン若しくはエリスロマイシン誘導体、又はロキスロマイシン若しくはロキスロマイシン誘導体等を含むな14員環マクロライド化合物において、長年鋭意研究を重ねた結果、驚くべきことに、後述する式で表される化合物に強力な心筋梗塞抑制作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

## 【0007】

## (I) 式(1)



(式中、Aは単結合または二重結合であり、

R<sup>1</sup>は-NH-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ基、または-O-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>6</sup>で表され、

nは1~4を表し、

R<sup>6</sup>はフェニル基、または「八口ケン原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれる任意の1~8個の基」で置換されたフェニル基を示し、

10

20

30

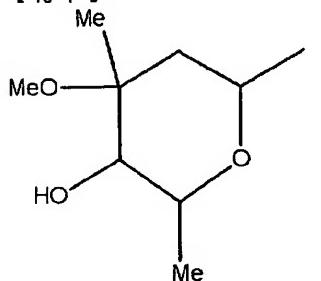
40

50

R<sup>2</sup> は式(2)で表される基、

【0008】

【化1】



式(2)

10

または -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup> で示される基であり、

R<sup>7</sup> はフェニル基、または「八員ケン原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれる任意の1～3個の基」で置換されたフェニル基を示し、

R<sup>3</sup> はハイドロキシ基またはメトキシ基を示し、

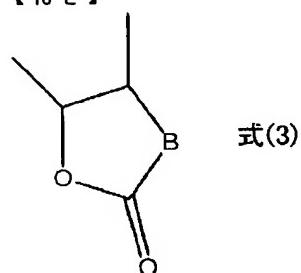
R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、各々独立にハイドロキシ基若しくはアミノ基を示し、または R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> が一緒にになって5員環を形成し、または式(3)で示される環を形成し）、

ここで、式(3)は

20

【0009】

【化2】



式(3)

30

(式中 B は酸素原子若しくはアミノ基を示し) で表される、14員環マクロライド化合物またはその医薬上許容される酸付加塩を有効成分とする、心疾患治療剤、

(I I) 前記14員環マクロライド化合物が、エリスロマイシン若しくはエリスロマイシン誘導体、またはロキシスロマイシン若しくはロキシスロマイシン誘導体である、前記(I)記載の心疾患治療剤、

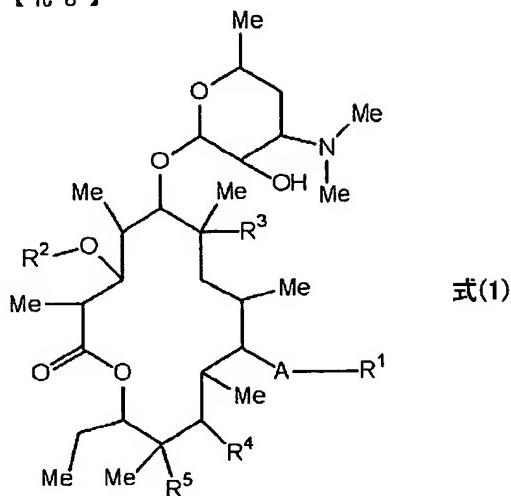
(I I I) 心疾患が、心筋梗塞、急性心不全、または冠状動脈不全である、前記(I)又は(I I)記載の心疾患治療剤、

(I V) 式(1)

40

【0010】

## 【化 3】



10

(式中、Aは単結合または二重結合であり、

R<sup>1</sup>は-NH-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ基、または-O-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>で表され、

20

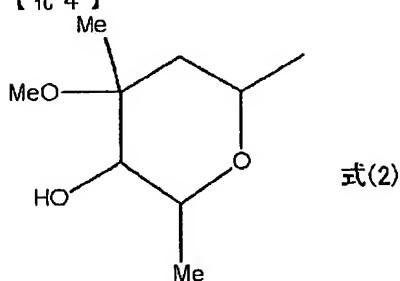
nは1~4を表し、

R<sup>8</sup>はフェニル基、または「八口ケン原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれる任意の1~3個の基」で置換されたフェニル基を示し、

R<sup>2</sup>は式(2)で表される基、

【0 0 1 1】

【化 4】



30

または-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup>で示される基であり、

R<sup>7</sup>はフェニル基、または「八口ケン原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれる任意の1~3個の基」で置換されたフェニル基を示し、

40

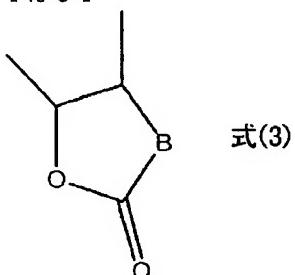
R<sup>3</sup>はハイドロキシ基またはメトキシ基を示し、

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は、各々独立にハイドロキシ基若しくはアミノ基を示し、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒にになって5員環を形成し、または式(3)で示される環を形成し）、

ここで、式(3)は

【0 0 1 2】

【化5】



10

(式中Bは酸素原子若しくはアミノ基を示し)で表される、14員環マクロライド化合物またはその医薬上許容される酸付加塩の有効量を投与する工程を含む、心疾患病巣の縮小方法、

【0018】

(V) 前記14員環マクロライド化合物が、エリスロマイシン若しくはエリスロマイシン誘導体、またはロキシスロマイシン若しくはロキシスロマイシン誘導体である、前記(IV)記載の縮小方法、

【0014】

(VI) 心疾患が、心筋梗塞、急性心不全、または冠状動脈不全である、前記(IV) 20 又は(V)記載の縮小方法、を、提供する。

【0015】

なお、本明細書にて使用する用語「低級」とは、炭素数1~6のものであることを意味する。

本明細書にて使用する用語「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、溴素及びヨウ素原子を含む。

【発明の効果】

【0016】

本発明によれば、マクロライド化合物に心筋梗塞抑制作用があることを見出し、マクロライド化合物を有効成分とする心疾患治療剤、およびマクロライド化合物を投与する工程を含む心疾患病巣の縮小方法を提供できる。 80

【発明を実施するための最良の形態】

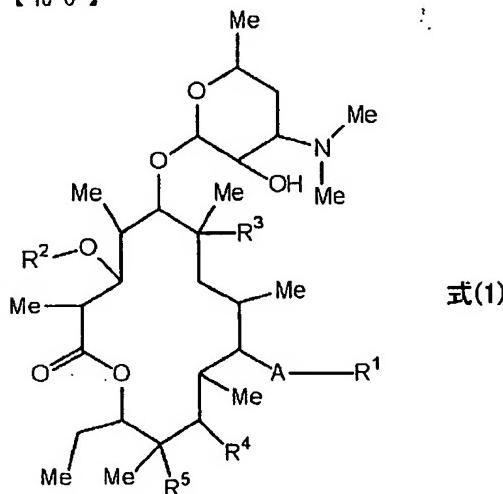
【0017】

以下、本発明を詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらに限定されるものではない。

本発明に用いられる化合物は、以下の式(I)で示されるマクロライド化合物又はその医薬上許容される酸付加塩であり、特に、心筋梗塞に有用である。

【0018】

## 【化6】



10

(式中、Aは単結合または二重結合であり、

R<sup>1</sup>は-NH-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ基、または-O-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>6</sup>で表され、

20

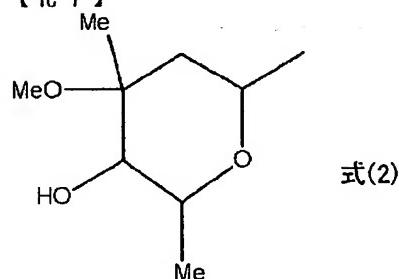
nは1~4を表し、

R<sup>6</sup>はフェニル基、または「八口ケン原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれる任意の1~3個」で置換されたフェニル基を示し、

R<sup>2</sup>は式(2)で表される基、

## 【0019】

## 【化7】



30

または-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup>で示される基であり、

R<sup>7</sup>はフェニル基、または「八口ケン原子、ニトロ基およびフェニル基から選ばれる任意の1~3個の基」で置換されたフェニル基を示し、

R<sup>3</sup>はハイドロキシ基、またはメトキシ基を示し、

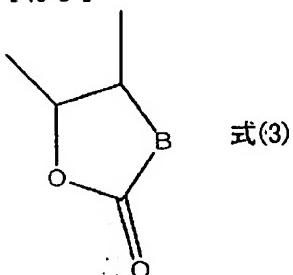
40

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は、各々独立にハイドロキシ基若しくはアミノ基を示し、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒にになって5員環を形成し、または式(3)で示される環を形成し）、

ここで、式(3)は

## 【0020】

【化8】



10

で表される。

【0021】

特に、本発明に利用されるマクロライド化合物としては、エリスロマイシン若しくはエリスロマイシン誘導体、又はロキシスロマイシン若しくはロキシスロマイシン誘導体を挙げることができる。

【0022】

ここで、「エリスロマイシン誘導体」には、エリスロマイシンサクシネート、エリスロマイシンアリストレート、エリスロマイシンエストレート等が挙げられる。また、「ロキシスロマイシン誘導体」には、ロキシスロマイシンリノレイト、ロキシスロマイシンスルフォメトキサゾール等が挙げられる。

【0023】

本発明に利用される化合物の製造方法は、公知の方法に準じて、反応原料、反応試薬、反応条件などを適宜選択し、容易に製造できる。(特公昭62-37639、US2653899、試薬として上記化合物はSigma社等から発売されている)

【0024】

本発明における医薬上許容される酸付加塩とは、例えば、酢酸塩、アロビオン酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システィン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ビクリン酸塩、チオシアノ酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマー塩、カルボキシビニルポリマー塩等を挙げることができる。

30

【0025】

なお、本発明に利用されるマクロライド化合物は、1つ又はそれ以上の配座異性体、あるいは不育炭素又は二重結合による光学及び幾何異性体のようない、1対又はそれ以上の立体異性体が存在する。このような配座異性体および各種の異性体もまた、本発明の範囲に含まれる。

40

【0026】

本発明に係る化合物は、経口または非経口的に投与することができる。その投与剤形は錠剤、カーセル剤、粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術(たとえば、第13改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができます。これらの投与剤形は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができます。各種剤形の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)を用いることができる。

50

**【0027】**

本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で50～2000mgであり、これを1日2～3回に分けて投与することができます。この投与量は、患者の年齢、体重および症状によって適宜増減させることができます。

**【0028】**

以下に、本発明に係る化合物の有利な効果を示すため、実施例、比較例を示すが、これらは例示的なものであって、本発明はいかなる場合にも、以下の具体例に制限されるものではない。

**【実施例】****【0029】**

10

ピーグル成犬を麻酔下において、開胸手術を施し、ロキシスロマイシン(10mg/kg)を虚血になる10分前に静脈内に投与した。

投与後LAD(LAD:Left Anterior Descending coronary arteryの略で左前下行枝動脈)を90分間に渡り完全に閉塞させることで、心筋に梗塞巣を形成させるが、この閉塞処置を60分持続させた後、血流を再灌流させ、その後エバヌスブルー染色によって、心筋梗塞の危険領域の大きさを測定した。

さらに、TTC染色によって、心筋梗塞になっていた病巣の大きさを測定した(1群7匹)。また心内膜側副血液量は虚血操作後の80分後に、マイクロスフェア法にて測定した。対照群として、薬剤を溶解させた溶媒を用いて静脈内投与を行った(1群7匹)。

結果として、ロキシスロマイシン投与によって、体血圧、心拍数に変化は認められなかつたが、心筋梗塞巣の大きさは明瞭に縮小した(A群23±6%:B群41±4%)。2群間に、梗塞危険領域、虚血中の心内膜側副血液量に差は認められなかつた。

この結果、ロキシスロマイシンの静脈内投与によって、急性虚血性の心筋梗塞巣形成モデルにおいて、明瞭な心筋保護作用が見出されたことが判明した。

20